

105 00474

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

30 JUN 2004

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
17 juillet 2003 (17.07.2003)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 03/057198 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷ : A61K 9/24,
31/495

(74) Mandataires : LECHIEN, Monique etc.; UCB, S.A., In-
tellectual Property Department, Allée de la Recherche 60,
B-1070 Bruxelles (BE).

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/EP03/00093

(22) Date de dépôt international : 8 janvier 2003 (08.01.2003)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
02000521.1 9 janvier 2002 (09.01.2002) EP

(81) États désignés (*national*) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG,
SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC,
VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (*régional*) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet
eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR),
brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (*pour US seulement*) :
BERWAER, Monique [BE/BE]; Rue Saint-Jean 64,
B-6120 Ham-sur-Heure-Nalinnes (BE). DELEERS,
Michel [BE/BE]; Square des Braves 12, B-1630 Linke-
beek (BE). FANARA, Domenico [IT/BE]; Rue Pont de
Soleil 2A, B-4520 Wanze (BE). GUICHAUX, Anthony
[BE/BE]; Avenue A. Dezangré 31, B-1950 Kraainem (BE).

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrégia-
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abrégiactions" figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT.

(54) Title: PHARMACEUTICAL FORMULATIONS WITH MODIFIED RELEASE

(54) Titre : COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES A LIBERATION MODIFIEE

(57) Abstract: The invention relates to a pharmaceutical formulation to be administered orally, which contains efletirizine as an active principle and has a fast-release fraction and a timed-release fraction.

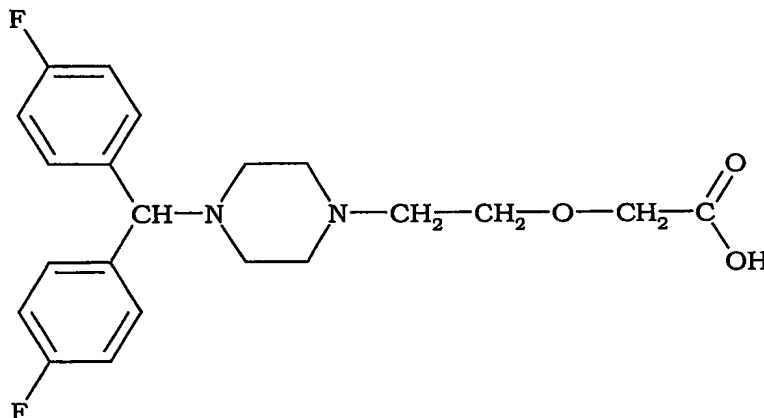
(57) Abrégé : L'invention concerne une composition pharmaceutique, administrable par voie orale, contenant l'éfletirizine comme principe actif, et associant une fraction permettant une libération immédiate et une fraction permettant une libération prolongée.

WO 03/057198 A1

Compositions pharmaceutiques à libération modifiée

La présente invention se rapporte à une composition pharmaceutique à libération modifiée permettant d'administrer une quantité efficace d'acide 2-[2-[4-[bis(4-fluorophényl)méthyl]-1-pipérazinyl]éthoxy]acétique et de ses sels pharmaceutiquement acceptables afin d'obtenir à la fois, rapidement une concentration plasmatique efficace ainsi que le maintien d'une concentration minimale efficace sur une période prolongée. La composition à libération modifiée comprend au moins deux fractions contenant le principe actif. La première fraction permet une libération immédiate du principe actif et la seconde permet une libération prolongée du principe actif ainsi que le maintien d'une concentration plasmatique efficace sur une période prolongée. Les compositions obtenues sont particulièrement adaptées pour être administrées en une seule prise journalière.

L'acide 2-[2-[4-[bis(4-fluorophényl)méthyl]-1-pipérazinyl]éthoxy]acétique, également connu et appelé ici du nom d'éflétirizine (DCI : dénomination commune internationale), est le composé de formule suivante:



L'éflétirizine est englobée dans la formule générale I du brevet européen EP-B-0 058 146 au nom de la demanderesse, qui a trait à des dérivés de benzhydrylpipérazine substitués.

Comme l'acide 2-[2-[4-[(4-chlorophényl)phénylméthyl]-1-pipérazinyl]éthoxy]acétique, également connu et appelé ici du nom de cétirizine, on a constaté que l'éflétirizine possédait d'excellentes propriétés antihistaminiques. Elle appartient à la catégorie pharmacologique des inhibiteurs des récepteurs H₁ de

l'histamine de seconde génération et présente une grande affinité et une grande sélectivité in vitro pour les récepteurs H₁. Comme la cétirizine, elle est utile comme antiallergique, antihistaminique, bronchodilatateur et agent antispasmodique. Des études cliniques récentes ont montré l'utilité de l'éfélétrizine lorsqu'elle est administrée sous forme d'une pulvérisation nasale pour le traitement des rhinites allergiques et des rhino-conjonctivites (J.F. Dessanges et al., Allergy et Clin. Immunol. News (1994), Suppl. n° 2, abrégé 1864; C. De Vos et al., Allergy and Clin Immunol. News (1994), Suppl. n° 2, abrégé 428). Une autre étude de pharmacologie clinique récente a montré que l'éfélétrizine donnait des résultats étonnamment bons dans le traitement de l'urticaire, de la dermatite atopique et du prurit. Dans le brevet européen EP-B-1 034 171 au nom de la demanderesse, deux formes cristallines pseudopolymorphiques du dichlorhydrate d'éfélétrizine, à savoir le dichlorhydrate d'éfélétrizine anhydre et le dichlorhydrate d'éfélétrizine monohydraté ont été découvertes et décrites pour leurs propriétés physiques particulièrement intéressantes.

Dans la demande de brevet international WO 98/41194, une composition pharmaceutique administrable par voie orale est décrite, elle comprend au moins une couche comprenant une substance active et des excipients qui permettent la libération immédiate de ladite substance active après administration, et au moins une deuxième couche qui permet la libération contrôlée de la même ou d'une deuxième substance active, comprenant ladite même ou deuxième substance active, au moins un excipient de type matriciel, et au moins un agent alcalinisant. La composition comprend entre 5 et 50% en poids, par rapport au poids total de la composition d'agent alcalinisant soluble dans une phase aqueuse dans des conditions de pH physiologique. A cause de la présence de l'agent alcalinisant, cette composition a montré un bon profil de stabilité.

En raison d'un intérêt thérapeutique croissant pour l'éfélétrizine, il a été entrepris de préparer de nouvelles compositions pharmaceutiques contenant ce principe actif.

Afin de faciliter le traitement du patient, il est souhaitable de développer de nouvelles compositions pharmaceutiques administrables par voie orale et de contrôler la libération des substances pharmaceutiquement actives de manière à ce qu'elles puissent être administrées en une seule prise journalière tout en présentant une activité thérapeutique rapide.

Il est connu que la biodisponibilité de certains principes actifs peut être modifiée au moyen d'une formulation à libération prolongée qui libère le principe actif progressivement tout au long du tractus gastro-intestinal, sur une plus longue période et évite ainsi au malade l'absorption répétée d'une composition pharmaceutique.

Il a toutefois été établi que de telles formulations pharmaceutiques à libération prolongée couramment utilisées par l'homme du métier et appliquées à l'éfélétrizine, ont le désavantage d'atteindre la concentration plasmatique efficace plus tardivement et donc de retarder l'action thérapeutique du principe actif. De plus, il a été constaté que de telles formulations à libération prolongée, comparativement à l'administration de deux doses à libération immédiate à 12 heures d'intervalle, induisaient une diminution de la concentration plasmatique maximale en éfélétrizine ainsi qu'une diminution de sa biodisponibilité. En effet, les différentes études menées ont en outre révélé que l'éfélétrizine présente une meilleure absorption dans les portions hautes du tractus gastrointestinal. Or pour soulager au plus vite le patient, il est souhaitable de lui délivrer rapidement une dose thérapeutiquement efficace d'éfélétrizine tout en maintenant une concentration minimale efficace le plus longtemps possible et de préférence aux environs de 24 heures. De plus, toutes ces conditions doivent être réalisées, en maintenant une bioéquivalence avec 2 administrations de 5 à 25 mg d'éfélétrizine sous une forme à libération immédiate à 12 heures d'intervalle.

Dans un souci de développer de nouvelles compositions pharmaceutiques administrables par voie orale qui puissent être administrées en une seule prise journalière, il a été découvert que l'association entre une fraction permettant une libération immédiate du principe actif et une seconde fraction permettant une libération prolongée du principe actif, permet de répondre idéalement aux exigences pharmacocinétiques particulières liées à l'utilisation de l'éfélétrizine et à un meilleur contrôle de l'effet d'une prise de repas. Une grande difficulté a été de trouver le bon équilibre entre la libération immédiate du principe actif, et la libération prolongée permettant de maintenir une dose efficace durant une longue période tout en évitant d'atteindre le pic de concentration plasmatique engendrant des effets secondaires.

Les nouvelles compositions ainsi développées, ont en outre montré de manière particulièrement surprenante qu'en alliant au moins une fraction à libération immédiate et au moins une fraction à libération prolongée, les compositions pharmaceutiques ainsi obtenues permettaient de réduire de façon plus ou moins importante, suivant la répartition du principe actif entre les fractions, l'influence de la prise d'un repas avant leur absorption par le patient, cet effet n'étant absolument pas observé pour les compositions à libération immédiate. Cette découverte inattendue est particulièrement utile pour maintenir la bioéquivalence et la concentration plasmatique maximale d'une composition pharmaceutique, qu'elle soit prise avant ou après le repas, et de ce fait on réduit les conséquences d'une mauvaise manipulation ou utilisation par le patient.

Par ailleurs, de façon surprenante, il a été montré qu'une composition contenant moins de 5 % d'agent alcalinisant, ou d'en contenant pas, peut être préparée et que l'absorption se révèle constante et indépendante du pH.

Ainsi, un premier aspect de la présente invention concerne de nouvelles compositions pharmaceutiques administrables par voie orale, contenant l'éflétirizine comme principe actif, caractérisées en ce qu'elles associent au moins une fraction permettant une libération immédiate du principe actif et au moins une fraction permettant une libération prolongée du principe actif. La quantité totale d'éflétirizine dans la composition est comprise entre 10 et 70 mg, et le rapport massique des quantités de principe actif entre la fraction à libération immédiate et la fraction à libération prolongée est compris entre 3 et 0,025. La quantité de principe actif est exprimée en quantité d'éflétirizine sous sa forme dichlorhydrate.

De telles compositions à libération modifiée peuvent être adaptées pour des administrations d'une à trois prises par jour.

Enfin, poursuivant la recherche d'une composition idéale pour limiter le nombre d'administrations journalières, il a été mis en évidence des rapports quantitatifs particuliers de principe actif réparti entre la fraction à libération immédiate et la fraction à libération prolongée afin de répondre aux diverses exigences mentionnées ci-dessus en étant bio-équivalent à deux administrations de formes à libération immédiate tout en contrôlant l'influence d'une prise de repas. Ces rapports quantitatifs permettent d'obtenir des compositions pharmaceutiques particulièrement peu sensibles à la prise d'un repas.

Ainsi, dans un second aspect, la présente invention concerne de nouvelles compositions pharmaceutiques administrables par voie orale, contenant l'éflétirizine comme principe actif, caractérisées en ce qu'elles associent au moins une fraction permettant une libération immédiate du principe actif et au moins une fraction permettant une libération prolongée du principe actif, les quantités respectives de principe actif dans les deux fractions étant les valeurs comprises sur ou entre les deux droites définies par les équations suivantes;

$$Y = -0,6786X + 56,675$$

$$Y = -0,6636X + 7,975$$

dans lesquelles,

Y représente la quantité de principe actif en mg dans la fraction à libération immédiate, et

X représente la quantité de principe actif en mg dans la fraction à libération prolongée,

la quantité totale X + Y étant comprise entre 10 et 70 mg.

De préférence, la présente invention se rapporte à une composition orale qui puisse être administrée en une seule prise journalière.

La teneur en éflétirizine dans la composition de l'invention est basée sur la
5 quantité de dichlorhydrate d'éflétirizine anhydre. Les teneurs peuvent varier selon le type d'éflétirizine mis en œuvre (teneur en eau, type de sel, forme, ...).

On entend par "principe actif", l'acide 2-[2-[4-[bis(4-fluorophényl)méthyl]-1-pipérazinyl]éthoxy]acétique (éflétirizine) ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

10 On entend par "éflétirizine", l'acide 2-[2-[4-[bis(4-fluorophényl)méthyl]-1-pipérazinyl]éthoxy]acétique ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

On entend par "sels pharmaceutiquement acceptables", non seulement les sels d'addition d'acides non toxiques pharmaceutiquement acceptables tels que l'acide acétique, citrique, succinique, ascorbique, chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique,
15 phosphorique, etc., mais aussi les sels métalliques (par exemple sels de sodium ou de potassium) ou les sels d'ammonium. De préférence on utilise l'éflétirizine dichlorhydrate.

En outre, les différentes formes cristallines d'éflétirizine ou de ses sels pharmaceutiquement acceptables peuvent être utilisées selon la présente invention, par
20 exemple, les formes anhydre et hydratée du dichlorhydrate d'éflétirizine, les formes cristallines pseudopolymorphiques du dichlorhydrate d'éflétirizine, à savoir le dichlorhydrate d'éflétirizine anhydre et le dichlorhydrate d'éflétirizine monohydraté.

On entend par "fraction permettant une libération immédiate", une composition pharmaceutique qui va libérer le principe actif très rapidement après son absorption et
25 en général dans les portions hautes du tractus gastro-intestinal.

On entend par "fraction permettant une libération prolongée", une composition pharmaceutique permettant de répartir la libération du principe actif sur une période plus ou moins longue par rapport à une fraction permettant une libération immédiate.

On entend par "composition à libération modifiée", une composition associant
30 deux types de libérations différents, dans notre cas une libération immédiate et une libération prolongée.

On entend par "biodisponibilité" la vitesse et la quantité de principe actif absorbée à partir de sa forme pharmaceutique pour devenir disponible au niveau de son site d'action pharmacologique.

35 Deux compositions pharmaceutiques sont dites "bioéquivalentes" si elles sont pharmaceutiquement équivalentes ou des alternatives pharmaceutiques et si leur

biodisponibilité (Aires sous la courbe (AUC) non statistiquement différentes) respective après administration est suffisamment proche pour obtenir une efficacité thérapeutique équivalente.

Les compositions pharmaceutiques à libération immédiate ou à libération prolongée sont bien connues dans la littérature et devraient toutes permettre la mise en œuvre de la présente invention. Il est important de souligner que les effets bénéfiques de l'invention devraient être observés, quels que soient les types de fractions à libération immédiate et à libération prolongée que le spécialiste du domaine technique décide d'associer.

Le contrôle de la libération de substances actives par la fraction à libération prolongée, lors de l'administration par voie orale peut se faire au moyen de compositions pharmaceutiques de type matriciel. Selon les excipients utilisés, on distingue trois types de matrices: les matrices inertes, hydrophiles et lipophiles. Par association d'excipients de ces différents types de matrices, on peut aussi créer des matrices mixtes. De nombreux autres moyens efficaces pour contrôler la libération de substances actives sont décrits dans la littérature tels que par exemple, les formes galéniques avec un enrobage barrière, les formes osmotiques, les formes flottantes ou les formes bioadhésives.

De préférence, dans la composition selon l'invention, la fraction permettant une libération prolongée de l'élétirizine contient moins de 5 % en poids d'agent alcalinisant, poids par rapport au poids total de la fraction.

Les matrices inertes comprennent des excipients appartenant essentiellement à la classe des polymères thermoplastiques. Ils sont inertes vis-à-vis des tissus biologiques, des autres excipients dans la formulation et du principe actif. Ils sont insolubles et non-digestibles dans les fluides du tractus gastro-intestinal. Parmi ceux-ci, on peut citer le chlorure de polyvinyle, le polyéthylène, les copolymères d'acétate et de chlorure de vinyle, les polyméthylméthacrylates, les polyamides, les silicones, l'éthylcellulose, le polystyrène etc. Ils s'utilisent généralement à une concentration allant de 20 à 95%.

Les matrices hydrophiles comprennent des excipients gélifiants se répartissant en trois classes: les dérivés cellulosiques (hydroxypropylméthylcellulose, hydroxyéthylcellulose, hydroxypropylcellulose, méthylcellulose etc.), les polysaccharides non cellulosiques (galactomannes, gomme guar, gomme caroube, gomme arabique, gomme sterculia, agar agar, alginates etc.) et les polymères de l'acide acrylique (carbopols 934P et 974P etc.). Ils s'utilisent généralement à une concentration de 20 à 70%.

Les matrices lipidiques comprennent des excipients gras de quatre types: les glycérides (mono- di- ou triglycérides: stéarine, palmitine, laurine, myristine, huiles de ricin ou de coton hydrogénées, précirol etc.), les acides et les alcools gras (acides stéarique, palmitique, laurique; alcools stéarylique, cétylique, cétostéarylique etc.), les esters d'acides gras (monostéarates de propylène glycol et de saccharose, distéarate de saccharose etc.) et les cires (cire blanche, cire de cachalot etc.). Ils s'utilisent généralement à une concentration de 10 à 50%.

En ce qui concerne, les excipients permettant la libération immédiate du principe actif, ils peuvent être choisis parmi les diluants (phosphate calcique, lactose etc.), les liants (cellulose microcristalline, amidons, polyvinylpyrrolidone etc.), les désintégrants (amidons et amidons modifiés, dérivés cellulosiques, dérivés alginiques, pectines etc.), les lubrifiants et agents d'écoulement (talc, stéarate de magnésium, silice colloïdale etc.), les agents de masquage de goût (α -cyclodextrine, β -cyclodextrine, γ -cyclodextrine et leurs dérivés), des arômes ou des colorants.

Outre les composants précités, les compositions pharmaceutiques selon la présente invention peuvent également contenir d'autres excipients tels que des diluants (phosphate calcique, lactose etc.), des liants (cellulose microcristalline, amidons, polyvinylpyrrolidone etc.), des désintégrants (amidons et amidons modifiés, dérivés cellulosiques, dérivés alginiques, pectines etc.), des lubrifiants et agents d'écoulement (talc, stéarate de magnésium, silice colloïdale etc.), des agents de masquage de goût (α -cyclodextrine, β -cyclodextrine, γ -cyclodextrine et leurs dérivés), des arômes ou des colorants ainsi que des agents de pelliculage (exemple: dérivés cellulosiques, résines méthacryliques, chlorure de polyvinyle, nylons, etc.).

Les compositions pharmaceutiques selon la présente invention peuvent se présenter sous une forme solide et liquide. Il est important de souligner que les effets bénéfiques de l'invention devraient être observés, quelle que soit la présentation de la forme galénique. Les compositions pharmaceutiques selon la présente invention peuvent se présenter sous la forme de sirops, comprimés, comprimés multicouches, granules, microgranules, capsules, gélules etc., ces formes étant enrobées ou non.

Les formes pharmaceutiques de type gélules ou capsules peuvent par exemple contenir un mélange de granules à libération immédiate et prolongée. Des granules à libération prolongée peuvent également être mélangés à une formulation à libération immédiate et comprimés en un comprimé.

La forme pharmaceutique peut se présenter, par exemple, comme une gélule, transparente ou opaque, contenant deux comprimés dont l'un renferme la fraction permettant une libération immédiate et l'autre renferme fraction permettant une

libération prolongée (comprimé pouvant être recouvert d'une pellicule qui permette la libération prolongée).

Une autre présentation peut envisager des gélules contenant un mélange de microgranules dont certains pouvant être recouverts par un pelliculage permettent la libération prolongée du principe actif et les autres permettent une libération immédiate du principe actif.

La forme pharmaceutique contenant l'association selon la présente invention se présente de préférence comme un comprimé double ou multicouches, plus particulièrement comme comprimés préparés par soumission à plus d'une compression. Le résultat d'une telle forme peut être soit celui d'un comprimé à deux ou plusieurs couches, soit celui d'un comprimé à l'intérieur d'un autre comprimé, les deux parties libérant le principe actif de façon différente.

De préférence, lorsque ces deux types de fractions sont présentes dans une forme de comprimé bicouche, les compositions pharmaceutiques administrables par voie orale comprennent ;

- A. au moins une couche comprenant le principe actif et des excipients qui permettent la libération immédiate du dit principe actif après administration, et
- B. au moins une deuxième couche qui permet la libération contrôlée du même principe actif, comprenant le principe actif et au moins un excipient qui permette de retarder sa libération.

De telles compositions pharmaceutiques combinées peuvent être préparées selon diverses méthodes connues de l'homme du métier.

Plus particulièrement, ces compositions pharmaceutiques combinées peuvent se présenter sous la forme d'un comprimé dans lequel au moins une couche A est accolée à au moins une couche B. Dans ce cas, de telles compositions pharmaceutiques peuvent être préparées par un procédé comprenant les étapes successives suivantes:

- 1) préparation de mélanges homogènes séparés à partir des composants des couches A et B, et
- 2) compression des mélanges homogènes obtenus en 1) dans une comprimeuse multicouches.

Eventuellement, la préparation des mélanges homogènes obtenus à l'étape 1) peut contenir une étape de granulation de certains composants.

Les comprimeuses multicouches permettant de préparer ce genre de comprimés sont les comprimeuses multicouches de type Courtoy, Manesty, Hata, Fette, Killian, etc.

Les comprimés multicouches sont particulièrement bien adaptés à la mise en œuvre de la présente invention.

Les recherches menées lors du développement de nouvelles compositions pharmaceutiques administrables en une seule prise journalière, ont mis en évidence une répartition particulière du principe actif entre la fraction à libération immédiate et la fraction à libération prolongée. En effet, la présente invention concerne tout particulièrement des compositions comprenant de 10 à 70 mg d'éflétirizine, dans lesquelles le rapport des quantités du principe actif entre la fraction à libération immédiate et la fraction à libération contrôlée est compris entre 3 et 0,025 et de préférence entre 1,6 et 0,05. La détermination des deux équations, définies ci-dessus, délimitant les quantités idéales d'éflétirizine dans chacune des fractions de la composition telle que définie par l'invention a été élaborée à partir des données présentées dans l'exemple 6.

Un autre avantage inattendu et surprenant selon la présente invention, est que l'association d'au moins une fraction à libération immédiate et d'au moins une fraction à libération contrôlée permet de limiter ou empêcher la chute de la concentration plasmatique maximale (C_{\max}) ainsi que de limiter ou empêcher la modification de la biodisponibilité de l'éflétirizine, que le patient prenne ou non un repas avant l'ingestion du médicament, l'efficacité de ce système étant évidemment liée à la répartition du principe actif entre les fractions. Ainsi, la présente invention concerne tout particulièrement des compositions comprenant de 10 à 70 mg d'éflétirizine, dans lesquelles le rapport des quantités de principe actif entre la fraction à libération immédiate et la fraction à libération contrôlée est compris entre 3 et 0,025. Le maintien de la concentration plasmatique maximale ainsi que celui de la biodisponibilité de l'éflétirizine est particulièrement observé pour les nouvelles compositions pharmaceutiques répondants aux équations présentées ci-dessus.

Les principaux paramètres pharmacocinétiques révélant que la prise d'un repas ne fait pas chuter le C_{\max} et que la biodisponibilité n'est pas significativement modifiée pour les compositions selon l'invention sont exposés dans les exemples 4, 5 et 6. L'exemple 4 montre quant à lui une influence très marquée d'une prise de repas sur les paramètres pharmacocinétiques d'une composition à libération immédiate: le C_{\max} est diminué de 42 %. La biodisponibilité est également diminuée.

Les exemples qui suivent illustrent la présente invention, sans toutefois la limiter. De telles compositions pharmaceutiques combinant une fraction à libération immédiate avec une fraction à libération prolongée peuvent être préparées selon diverses méthodes conventionnelles bien connues dans la littérature spécialisée.

Les abréviations suivantes sont utilisées. LP : libération prolongée ; LI : libération immédiate; C_{\max} : concentration plasmatique maximale; t_{\max} : le temps mis

pour atteindre le C_{max} ; AUC : aire sous la courbe ; L'AUC caractérise la biodisponibilité et peut être exprimé en nanogramme heure par millilitre ou en % par rapport à la biodisponibilité de la solution de référence.

5 Exemple 1. Comprimés à libération prolongé (LP) classiques dosés à 30 mg d'éflétirizine

Neuf formulations de comprimés dosés à 30 mg d'éflétirizine ont été réalisées et leur composition est reprise dans le tableau 1. L'éflétirizine est granulée avec un ou plusieurs excipients et à ce granulé sont ajoutés les autres excipients (phase externe). Le mélange est ensuite comprimé.

10 Tableau 1. Composition des comprimés LP classiques (A à I).

Composantsmg/ comprimé		A	B	C	F	G	H	I
Granulé :								
	Eflétirizine							
15	dichlorhydrate	30	30	30	30	30	30	30
	Phosphate calcique							
	dibasique hydraté							
	(Emcompress™)	70	145,5	97	35	-	-	59
	Hydroxypropylméthyl-							
20	cellulose ¹							
	(Methocel K15 MCR™ ²	-	45	25	-	-	-	-
	Beta-cyclodextrine	-	-	-	-	82	82	-
Phase externe :								
25	Hydroxypropylméthyl-							
	cellulose ¹							
	(Methocel K100							
	MCR™) ³	160	-	-	-	-	-	-
	Hydroxypropylméthyl-							
30	cellulose ¹							
	(Methocel K15 MCR™ ²	-	75	75	33,3	70	-	-
	Hydroxypropylméthyl-							
	Cellulose ¹							
	(Methocel E4 MCR™) ⁴	-	-	-	-	-	40	50
35	Cellulose microcristal-							

	line						
	(Avicel pH 102™)	-	-	-	-	45	-
	Phosphate calcique						
	dibasique hydraté						
5	(Emcompress™)	134	-	-	-	15	13
	Bicarbonate de sodium	-	-	-	-	-	-
	Stéarate de magnésium	4	3	2	1	2	2
	Silice colloïdale						
10	(Aérosil 200™)	2	1,5	1	0,7	1	1

¹ USP substitution type : 2208

² viscosité nominale (méthode EP) = 7382 mPa.s

³ viscosité nominale (méthode EP) = 18243 mPa.s

⁴ viscosité nominale (méthode EP) = 3000 mPa.s (USP : HPMC 2910)

15

Ces comprimés ont fait l'objet de 3 études de biodisponibilité sur 8 volontaires reprenant les comprimés A, B et C (étude A225), D (étude A231) et E, F, et G (étude A244). La référence utilisée est chaque fois une solution d'éflétirizine administrée au même dosage. Les principaux paramètres pharmacocinétiques relatifs à ces études sont repris dans les tableaux 2 à 4.

20

Tableau 2. Principaux paramètres pharmacocinétiques de l'étude de biodisponibilité A225.

25	Paramètres	Solution	A	B	C
	C _{max} (ng/ml)	526	111	139	150
	t _{max} (h)	1	4	3,87	3,5
	AUC (ng.h/ml)	2777	1603	1880	2159
30	AUC (% solution)	100	57,7	67,7	77,4

Tableau 3. Principaux paramètres pharmacocinétiques de l'étude de biodisponibilité A231.

Paramètres	Solution	D
C _{max} (ng/ml)	561	158
t _{max} (h)	0,88	3,52
AUC (ng.h/ml)	2891	2242
AUC (% solution)	100	77,6

Tableau 4. Principaux paramètres pharmacocinétiques de l'étude de biodisponibilité A244.

Paramètres	Solution	EFG		
C _{max} (ng/ml)	583	146	204	165
t _{max} (h)	0,75	4	4	3,5
AUC (ng.h/ml)	2827	1717	1989	1775
AUC (% solution)	100	60,7	70,4	63

Pour toutes les formes LP, on peut noter un C_{max} environ 3 à 5 fois plus faible que celui correspondant à la solution de référence. L'AUC est aussi plus faible : pour les comprimés LP, elle n'atteint que 60 à 80 % de celle de la solution de référence.

Exemple 2. Administration de 2 fois 15 mg d'éflétirizine à libération immédiate (LI) à 12 heures d'intervalle.

Deux fois 15 mg d'éflétirizine en solution ont été administrés à 12 volontaires sains à 12 heures d'intervalle. Les principaux paramètres pharmacocinétiques sont repris dans le tableau 5.

Tableau 5. Principaux paramètres pharmacocinétiques après administration de 2 fois 15 mg d'éflétirizine en solution à 12 heures d'intervalle.

Paramètre	
5	
C _{max} (1) (ng/ml)	307
C _{max} (2) (ng/ml)	305
t _{max} (1) (h)	0,6
t _{max} (2) (h)	12,6
10	
AUC (ng.h/ml)	2800

Exemple 3. Simulations de pharmacocinétiques à partir des résultats des exemples 1 et 2.

15 Compte tenu des cinétiques observées pour les formes LP (exemple 1) et LI (exemple 2) et compte tenu du fait que l'on a pu montrer qu'il était nécessaire d'associer une forme LI à une forme LP pour obtenir un C_{max} suffisant, il a été procédé à des simulations. Ces simulations ont porté sur des doses à administrer sous forme LI (5 et 10 mg) et sous forme LP (20, 25 et 30 mg) d'éflétirizine afin d'obtenir un C_{max} et une
20 AUC proche de ceux observés après administration de 2 fois 15 mg à 12 heures d'intervalle. Les formulations LP choisies pour ces simulations ont été celles qui donnaient les meilleures AUC dans l'exemple 1, soit les formulations C, D et F. Les principaux paramètres cinétiques issus de ces simulations sont repris dans les tableaux 6 à 10.

25

Tableau 6. Principaux paramètres pharmacocinétiques après simulations en se basant sur les cinétiques observées dans les exemples 1 et 2.

Doses LI/LP : 5/25 mg.

Formulations LP

5	Paramètres	C	D	F
	C _{max} (ng/ml)	186,2	187,5	219,4
	t _{max} (h)	3,0	2,0	3,0
	AUC (ng.h/ml)	2201	2369	2083

10

Tableau 7. Principaux paramètres pharmacocinétiques après simulations en se basant sur les cinétiques observées dans les exemples 1 et 2.

Doses LI/LP : 10/20 mg.

15 Formulations LP

	Paramètres	C	D	F
	C _{max} (ng/ml)	233,9	246,5	258,4
20	t _{max} (h)	1,5	1,5	2,0
	AUC (ng.h/ml)	2297	2404	2266

Tableau 8. Principaux paramètres pharmacocinétiques après simulations en se basant sur les cinétiques observées dans les exemples 1 et 2.

25 Doses LI/LP : 10/25 mg.

Formulations LP

	Paramètres	C	D	F
30	C _{max} (ng/ml)	250,8	266,6	286,7
	t _{max} (h)	1,5	1,5	2,0
	AUC (ng.h/ml)	2645	2788	2548

Tableau 9. Principaux paramètres pharmacocinétiques après simulations en se basant sur les cinétiques observées dans les exemples 1 et 2. Doses LI/LP : 5/30 mg.

Formulations LP				
5	Paramètres	C	D	F
	C _{max} (ng/ml)	211,9	210,4	251,7
	t _{max} (h)	3,0	2,0	3,0
10	AUC (ng.h/ml)	2553	2762	2407

Tableau 10. Principaux paramètres pharmacocinétiques après simulations en se basant sur les cinétiques observées dans les exemples 1 et 2. Doses LI/LP : 10/30 mg.

Formulations LP				
15	Paramètres	C	D	F
	C _{max} (ng/ml)	269,7	286,6	314,9
20	t _{max} (h)	3,0	1,5	2,0
	AUC (ng.h/ml)	2995	3175	2871

Les meilleurs résultats, tant pour le C_{max} que pour l'AUC, sont obtenus pour le dosage LI/LP de 10/25 mg, notamment à partir de la formulation LP : D (tableau 8).

Exemple 4. Administration de 60 mg d'éflétirizine LI : influence d'un repas.

Une gélule contenant 60 mg d'efleterizine a été administrée à 20 patients à jeun et à 22 patients qui ont préalablement pris un repas gras standardisé. Les principaux paramètres pharmacocinétiques sont repris dans le tableau 11.

Tableau 11. Principaux paramètres pharmacocinétiques après administration de 60 mg d'éflétirizine à jeun ou après repas.

5	Paramètres	A jeun	Après repas
	C _{max} (ng/ml)	1474	855
	t _{max} (h)	0,77	3,03
	AUC (ng.h/ml)	6354	5784

10

On peut noter une influence très marquée d'une prise de repas : le C_{max} est diminué de 42 %. La biodisponibilité est également diminuée.

Exemple 5. Administration de 10 mg d'éflétirizine LI conjointement à un comprimé LP dosé à 25 mg.

15

Au cours d'un essai croisé, 12 volontaires ont reçu 3 types de traitements :

- 10 mg d'éflétirizine LI sous forme de solution et un comprimé LP de 25 mg d'éflétirizine (J) à jeun
- 10 mg d'éflétirizine LI sous forme de solution et un comprimé LP de 25 mg d'éflétirizine (J) après un repas gras standardisé
- 15 mg d'éflétirizine LI sous forme de solution 2 fois à 12 heures d'intervalle.

20

La formule du comprimé LP à 25 mg de principe actif (J) utilisé dans cette étude est reprise dans le tableau 12. Les 3 premiers composants sont granulés. Les 3 derniers sont ensuite ajoutés et le mélange est comprimé. Le comprimé J reprend la composition du comprimé F à laquelle il a été ajouté un agent de granulation, la Povidone K 30™.

25

Tableau 12. Composition du comprimé LP dosé à 25 mg d'éflétirizine (J).

30	Composants	Comprimé J mg/comprimé
	Eflétirizine dichlorhydrate	25
	Phosphate calcique dibasique hydraté	
35	(Emcompress™)	30

5	Polyvinylpyrrolidone (Povidone K 30™)	1,7
	Hydroxypropylméthylcellulose (Methocel K 15MCR™)	28,4
	Silice colloïdale (Aerosil 200™)	0,6
	Stéarate de magnésium	0,8

Les principaux paramètres cinétiques sont repris dans le tableau 13.

10

Tableau 13. Principaux paramètres pharmacocinétiques après administration de 10 mg d'éflétirizine LI et de 25 mg d'éflétirizine LP à jeun et après repas en comparaison avec l'administration de 2 fois 15 mg d'éflétirizine LI à 12 heures d'intervalle.

15	Paramètre	LI/LP 10/25 mg		LI 15 mg x 2
		à jeun	après repas	
	C _{max} (1) (ng/ml)	280	355	307
	C _{max} (2) (ng/ml)			305
20	t _{max} (1) (h)	1,5	4	0,6
	t _{max} (2) (h)			12,6
	AUC (ng.h/ml)	2680	3031	2801

25 D'une manière surprenante, contrairement à ce qui avait été observé dans l'exemple 4, la prise d'un repas ne fait pas chuter le C_{max} et la biodisponibilité n'est pas significativement modifiée.

30 D'une manière surprenante aussi, malgré l'absence d'agent alcalinisant dans la formulation LP, l'absorption in vivo se révèle constante et donc indépendante du pH contrairement à ce qui avait été observé in vitro dans les tests de dissolution décrits dans la demande de brevet PCT/BE98/00033. Cette indépendance du pH se traduit par de faibles variations inter-sujets après administration de la forme LI/LP et les coefficients de variation sur l'AUC sont respectivement de 23 % et 17 % à jeun et après repas.

Exemple 6. Simulation des surfaces sous la courbe pour des associations de formes LI et LP d'éfélétrizine.

A partir des pharmacocinétiques obtenues dans l'exemple 5, des simulations ont été réalisées pour des associations à différentes concentrations en éfélétrizine de formes LI et LP. Pour chacune de ces associations (forme LI de 0 à 20 mg et forme LP de 15 à 35 mg) la surface sous la courbe a été calculée en pourcentage par rapport à celle obtenue pour la référence LI 2 fois 15 mg. La limite de confiance au seuil de 90 % pour ces pourcentages a été calculée et est de 7 %.

Peuvent être considérées comme bioéquivalentes, les compositions dont la surface sous la courbe exprimée en pourcentage, compte tenu d'une variabilité de 7%, se situent dans les limites de 80 à 125 % .

A partir des données obtenues, une "modélisation" reprenant les différentes compositions possibles en libération immédiate et retardée, bioéquivalentes à 2 x 15mg d'une forme à libération immédiate a permis de calculer les équations de deux droites de régression à partir des compositions directement inférieures et supérieures aux limites de confiance (80-125%).

Les deux droites obtenues sont définies par les équations suivantes :

$$Y = -0,6786X + 34 \quad (R^2 = 0.9918)$$

$$Y = -0,6636X + 23,924 (R^2 = 0.9955)$$

pour lesquelles,

Y représente la quantité de principe actif en milligrammes (mg) dans la fraction à libération immédiate, et

X représente la quantité de principe actif en milligrammes (mg) dans la fraction à libération prolongée ,

R^2 représente les coefficients de corrélation pour les deux droites.

Les valeurs en-dessous de la droite d'équation $Y = -0,6636X + 34$ correspondent à des composition de biodisponibilité trop faibles et celles au-dessus de la droite d'équation $Y = -0,6786X + 23,924$ correspondent à des compositions de biodisponibilité trop élevées.

Sont donc à prendre en considération les valeurs comprises sur ou entre les deux droites, qui sont donc bioéquivalentes à l'administration d'une forme à libération immédiate de 2 fois 15 mg LI.

Les pharmacocinétiques étant linéaires, les équations des droites délimitant les compositions bioéquivalentes à deux administrations à 12 heures d'intervalle d'autres doses, soit Z mg, deviennent :

$$Y = -0,6786X + 34 Z/15 \quad \text{ou} \quad Y = -0,6786X + 2,267Z \quad (\text{Eq. 1})$$

$$Y = -0,6636X + 23,924 Z/15 \quad Y = -0,6636X + 1,595Z \quad (\text{Eq. 2})$$

Z étant compris entre 5 et 25 et de préférence entre 7 et 15.

Ainsi, pour $Z = 25$, Eq. 1 devient :

$$Y = -0,6786X + 56,675$$

et pour $Z = 5$, Eq. 2 devient :

$$Y = -0,6636X + 7,975$$

Exemple 7. Préparation bioéquivalente à 2 administrations de 10 mg d'éflétirizine sous forme à libération immédiate à 12 h d'intervalle

Tableau 14. Composition d'un comprimé dosé à 23,4 mg d'éflétirizine bioéquivalent à 2 administrations de 10 mg d'éflétirizine sous forme à libération immédiate à 12 h d'intervalle.

15	Composants	mg/comprimé
	Couche LP :	
	Eflétirizine dichlorhydrate	16,7
20	Phosphate calcique dibasique hydraté (Emcompress™)	30,0
	Hydroxypropylméthylcellulose (Methocel K15 MCR™)	28,6
25	Cellulose microcristalline (Avicel PH 101™)	8,3
	Silice colloïdale (Aerosil 200™)	0,6
	Magnésium stéarate 0,8	
	Couche LI :	
30	Eflétirizine dichlorhydrate	6,7
	Lactose monohydrate	45,6
	Cellulose microcristalline (Avicel PH 102™)	26,5
	Silice colloïdale (Aerosil 200™)	0,4
35	Magnésium stéarate	0,8

Enrobage :

Hydroxypropylméthylcellulose

+ dioxyde de titane

(White Opadry Y-1-7000™)

4,95

5

Exemple 8. Préparation bioéquivalente à 2 administrations de 7 mg d'éflétirizine sous forme à libération immédiate à 12 h d'intervalle

Tableau 15. Composition d'un comprimé dosé à 16,4 mg d'éflétirizine bioéquivalent à 2 administrations de 7 mg d'éflétirizine sous forme à libération immédiate à 12 h d'intervalle.

	Composants	mg/comprimé
15	Couche LP :	
	Eflétirizine dichlorhydrate	11,7
	Phosphate calcique dibasique hydraté (Emcompress™)	30,0
	Hydroxypropylméthylcellulose	
20	(Methocel K15 MCR™)	28,6
	Cellulose microcristalline	
	(Avicel PH 101™)	13,3
	Silice colloïdale (Aerosil 200™)	0,6
	Magnésium stéarate	0,8
25	Couche LI :	
	Eflétirizine dichlorhydrate	4,7
	Lactose monohydrate	46,6
	Cellulose microcristalline	
30	(Avicel PH 102™)	27,5
	Silice colloïdale (Aerosil 200™)	0,4
	Magnésium stéarate	0,8
	Enrobage :	
35	Hydroxypropylméthylcellulose	
	+ dioxyde de titane	
	(White Opadry Y-1-7000™)	4,95

REVENDICATIONS

1. Composition pharmaceutique, administrable par voie orale, contenant l'éfélétrizine
5 comme principe actif, caractérisée en ce qu'elle associe au moins une fraction permettant une libération immédiate de l'éfélétrizine et au moins une fraction permettant une libération prolongée de l'éfélétrizine.
2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que la quantité totale
10 d'éfélétrizine dans la composition est comprise entre 10 et 70 mg, et le rapport massique des quantités de principe actif entre la fraction à libération immédiate et la fraction à libération prolongée est compris entre 3 et 0,025.
3. Composition pharmaceutique administrable par voie orale, contenant l'éfélétrizine
15 comme principe actif, caractérisée en ce qu'elle associe au moins une fraction permettant une libération immédiate de l'éfélétrizine et au moins une fraction permettant une libération prolongée de l'éfélétrizine, les quantités respectives de principe actif dans les deux fractions étant les valeurs comprises sur ou entre les deux droites définies par les équations suivantes
20
$$Y = -0,6786X + 56,675$$
$$Y = -0,6636X + 7,975$$
dans lesquelles
Y représente la quantité de l'éfélétrizine en milligrammes (mg) dans la fraction à libération immédiate, et
25 X représente la quantité de l'éfélétrizine en milligrammes (mg) dans la fraction à libération prolongée ; et la quantité totale X + Y étant comprise entre 10 et 70 mg.
4. Composition selon la revendication 3, caractérisée en ce qu'elle puisse être
30 administrée en une seule prise journalière, en obtenant l'effet thérapeutique souhaité.
5. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 caractérisée en ce que
35 les deux fractions sont présentes sous forme de comprimé bicouche.

6. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 caractérisée en ce que la fraction permettant une libération prolongée de l'éflétirizine contient moins de 5 % en poids d'agent alcalinisant, poids par rapport au poids total de la fraction.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/00093

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K9/24 A61K31/495

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 98 41194 A (BERWAER MONIQUE ;BOUQUELLE ANNE (BE); DELEERS MICHEL (BE); FANARA) 24 September 1998 (1998-09-24) cited in the application page 3, line 28 - line 32 page 13 -page 14; example 4 page 17; example 7 page 22 -page 23; example 11 claims 1,2,7	1,5
A	EP 1 118 321 A (UCB SA) 25 July 2001 (2001-07-25) page 2, line 6 - line 8 page 4, line 40 page 5, line 23 - line 27 claim 2	1,5

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- * & * document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

9 April 2003

Date of mailing of the international search report

23/04/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax. (+31-70) 340-3016

Authorized officer

VON EGELKRAUT, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/00093

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9841194	A	24-09-1998	BE 1011045 A3 06-04-1999
			AU 736052 B2 26-07-2001
			AU 6387398 A 12-10-1998
			WO 9841194 A1 24-09-1998
			BR 9808239 A 16-05-2000
			CN 1250371 T 12-04-2000
			EP 1007005 A1 14-06-2000
			JP 2001524950 T 04-12-2001
			NZ 337345 A 28-04-2000
			PL 335832 A1 22-05-2000
			RU 2179017 C2 10-02-2002
			US 2002110596 A1 15-08-2002
EP 1118321	A	25-07-2001	EP 1118321 A1 25-07-2001
			AU 2169501 A 24-07-2001
			WO 0151033 A1 19-07-2001

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No
PCT/EP 03/00093

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 7 A61K9/24 A61K31/495

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
CIB 7 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)
EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 98 41194 A (BERWAER MONIQUE ; BOUQUELLE ANNE (BE); DELEERS MICHEL (BE); FANARA) 24 septembre 1998 (1998-09-24) cité dans la demande page 3, ligne 28 - ligne 32 page 13 - page 14; exemple 4 page 17; exemple 7 page 22 - page 23; exemple 11 revendications 1,2,7	1,5
A	EP 1 118 321 A (UCB SA) 25 juillet 2001 (2001-07-25) page 2, ligne 6 - ligne 8 page 4, ligne 40 page 5, ligne 23 - ligne 27 revendication 2	1,5

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

T document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

X document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

Y document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

& document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

9 avril 2003

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

23/04/2003

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

VON EGELKRAUT, S

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Document Internationale No
PCT/EP 03/00093

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9841194	A	24-09-1998	BE 1011045 A3	06-04-1999
			AU 736052 B2	26-07-2001
			AU 6387398 A	12-10-1998
			WO 9841194 A1	24-09-1998
			BR 9808239 A	16-05-2000
			CN 1250371 T	12-04-2000
			EP 1007005 A1	14-06-2000
			JP 2001524950 T	04-12-2001
			NZ 337345 A	28-04-2000
			PL 335832 A1	22-05-2000
			RU 2179017 C2	10-02-2002
			US 2002110596 A1	15-08-2002
EP 1118321	A	25-07-2001	EP 1118321 A1	25-07-2001
			AU 2169501 A	24-07-2001
			WO 0151033 A1	19-07-2001